

Universitetet i Oslo – Det medisinske fakultet

Livskvalitet for pasienter med spinocerebellære lidelser



Prosjektoppgave i medisinstudiet

Stud.med. Nathalia Zak, kull H-05

Stud.med. Hanne Catherine Fjeldstad, kull H-05

Veileder: Chantal Tallaksen, Jeanette Koht, Nevrologisk avdeling UUS

Sensor: John Anker Zwart, Nevrologisk avdeling UUS

2010

Takk til Chantal Tallaksen, Jeanette Koht og Anne Kjersti Erichsen for god veiledning og nyttige innspill. Vi vil også takke Cecilie Fromholt Olsen, statistikerne ved medisinske faktultet og bibliotekarene på Ullevål sykehus for god hjelp.

Tilslutt vil vi takke sensor, John Anker Zwart, for fine kommentarer.

Innhold

Sammendrag	4
Bakgrunn	5
Hereditær spastisk paraparese	6
Hereditær ataksi	8
Autosomalt dominante ataksier	11
Spinocerebellære ataksier (SCA)	11
Episodiske ataksier	12
Autosomalt recessive ataksier	12
Friedreich's ataksi (FRDA)	12
Ataxia teleangiectasia (A-T)	14
Ataksi med vitamin E-mangel (AVED)	14
Early onset cerebellar ataxia (EOCA)	15
Målet med oppgaven	16
Materiale og metode	17
Resultater	18
Diskusjon	24
Hovedbudskap	26
Reference List	27

Livskvalitet for pasienter med arvelige spinocerebellære lidelser
Forfattere: Hanne Catherine Fjeldstad og Nathalia Zak
Veiledere: Chantal Tallaksen, Jeanette Koht, Anne Kjersti Erichsen

Sammendrag

Bakgrunn: Arvelige spinocerebellære lidelser (Hereditær spastisk paraparese (HSP) og hereditære ataksier) er sjeldne nevrodegenerative sykdommer der hovedsymptomene er spastisitet i underekstremitetene og/eller koordinasjonssvikt og progredierende ustøhet. Behandlingen er symptomatisk og består hovedsakelig av fysioterapi og genetisk veiledning. Vi har undersøkt pasientenes opplevelse av egen livskvalitet.

Materiale og metoder: Spørreskjemaet SF-36 versjon 2 ble brukt for å måle pasientenes egenopplevelse av mental og fysisk helse, både før og etter et fire ukers behandlingsopphold på Reuma-Sol rehabiliteringssenter i Spania. Pasientgruppen besto av 33 pasienter med hereditær spastisk paraplegi eller hereditær ataksi.

Resultater: Pasientene oppgir lav fysisk livskvalitet, mens den mentale livskvaliteten er på nivå med den norske normalbefolkningen. Målinger før og etter behandlingsoppholdet viste ingen signifikante endringer bortsett fra i undergruppene fysisk funksjon og fysiske begrensninger.

Fortolkning: Selv om vi ikke har funnet noen direkte endring i pasientenes livskvalitet før og etter behandlingsreise, kan deres generelle gode mentale livskvalitet delvis skyldes felleskapet de opplever ved kontakt med andre med liknende plager som dem selv, for eksempel ved et slikt felles behandlingsopphold i Syden. Det kan se ut som en slik reise virker positivt på deres fysiske funksjon.

Bakgrunn

Hereditær spastisk paraparese (HSP) og hereditære ataksier (HA) har samlet en prevalens på 13.9/100 000 i den sørøst-norske befolkningen, (1). Hvis man regner med de sporadiske formene, vil tallet imidlertid bli så høyt som opp i 20/100. Enkelte ganger kan det være vanskelig å klassifisere sykdommen som familiær, da familier kan være små, redusert penetrans av sykdommen, feil farskap... etc. De spinocerebellære lidelsene utgjør en genetisk heterogen gruppe av lidelser. Med nyere genetisk klassifikasjon er det ikke alltid noe distinkt klinisk skille mellom de ulike formene. Ca. en tredjedel av pasientene i vår kohort vil ha begge symptomer og klinisk klassifiseres som spastiske ataksier eller atakstiske spastiske parapareser. Vi har i denne studien slått sammen HSP-pasienter og HA-pasienter i en gruppe, da vi forutsetter at resultatene ikke vil skille seg fra hverandre i vesentlig grad.

Vi vil likevel gi en fremstilling av hver lidelse.

Norsk forening for arvelig spastisk paraparese og ataksi (NASPA) var initiativtakerne til prosjektet, de fikk midler fra stiftelsen Helse og Rehabilitering til å gjennomføre opphold for pasientene ved Rheuma-Sol. De ønsket å få målt effekten av behandlingen mest mulig objektivt. Behandlingsoppholdet besto av fire ukers fysioterapi, egentrening og gruppetrening, turer og sosial kontakt med andre med samme diagnose. Klinisk undersøkelse ble utført av leger og fysioterapeut tilknyttet prosjektet.

Første undersøkelse ble gjort ved behandlingsoppholdets start, den andre ca 3 måneder etter hjemkomst. Pasientene ble oppfordret til å fortsette egentreningen også når de var hjemme. SF-36 versjon 2 ble da fylt ut i forbindelse med disse undersøkelsene.

Hereditær spastisk paraparese

Lidelsen kalles også familiær spastisk paraplegi eller Strümpell-Lorrain disease og er en heterogen gruppe av genetiske lidelser med følgende symptomer og funn: progressiv spastisitet i underekstremitetene, livlige reflekser, invertert plantarrefleks, muskelsvakhet og ofte også urge-inkontinens for urin. Symptomene skyldes affeksjon av ryggmargens motoriske baner. HSP sees ved alle aldre og symptomene varierer fra lett spastisitet og gangvansker til full rullestolavhengighet. Årsaken til at pasientene kun har symptomer fra bena er at det er de distale endene til de lengste kortikospinale fibre som rammes hardest ved denne lidelsen. Pasienter som kun har spastisk paraparese sies derfor å ha en "ren" form for HSP. Pasienter vil sies å ha en kompleks form hvis de i tillegg til spastisiteten har andre nevrologiske symptomer, som for eksempel ataksi, mild mental retardasjon, demens, ekstrapyramidale tegn, synsforstyrrelser eller epilepsi, eller hvis de har andre ikke-nevrologiske symptomer. Arvegangen ved de komplekse formene er ofte autosomalt recessive og disse variantene er sjeldne, slik at man ved tilleggssymptomer bør vurdere andre diagnoser. For øvrig ser man alle typene av arvemønstre ved HSP: autosomal dominant, autosomal recessiv eller X-bundet, og hver av disse er assosiert med mutasjoner i mange ulike gener. I enkelte av formene er det bare det genetiske området som er identifisert. Det er behov for mer kunnskap omkring genene som er involvert. Det er observert at pasienter med ulike symptombilder har samme genvariant og at ulike genvarianter kan gi lignende klinikk hos pasientene (fenotypisk heterogenitet/genetisk heterogenitet). Det er med andre ord en lidelse som er kompleks og som vi fortsatt har mye å lære om. Identifikasjon av det rammede genet hos den enkelte pasient er langt fra en enkel oppgave og blir stadig vanskeligere. Det identifiseres stadig flere kromosomområder (loci) og gener som er involvert i sykdommene, i tillegg til mutasjonsmekanismer som standardteknikker ikke oppdaget tidligere, slik som store delesjoner/duplikasjoner. Dette betyr også at de genetiske analysene blir mer komplekse, tidskrevende og dyrere.

Diagnosen HSP kan stilles klinisk hvis familiehistorie foreligger. Ofte vil mutasjonsanalyser lette diagnostikken og være med på å stille en helt eksakt diagnose. De kliniske kriteriene er:

- 1) progressiv gangforstyrrelse
- 2) nevrologiske funn: bilateral (typisk symmetrisk) underekstremitetsspastisitet, hyperrefleksi, (særlig i hamstring, adduktorene og gastrocnemius-soleus-musklene), oppadvendt plantarreflekser hos > 90%), og ofte nedsatt vibrasjonssans distalt i underekstremitetene
- 3) familieanamnese på samme sykdom og
- 4) eksklusjon av andre årsaker til spastisitet, som MS og spinal skade (sekundære spastiske parapareser/symptomatisk spastisk paraparese).

I tillegg til disse kriteriene benytter man syndromspesifikke tegn for å kjenne igjen de kompliserte formene av HSP. Hos pasienter med HSP er kraften i underekstremitetene relativt godt bevart, til tross for den økte tonusen i muskulaturen. HSP har gjerne en subtil debut med økende stivhet i bena eller at skoene slites ut på en uvanlig måte. I tillegg er det typisk at pasientene som unge ikke var gode i idrett eller ikke likte å delta i sport, noe som kan tyde på en tidlig motorisk påvirkning. Cerebral og spinal MR vil være nyttig supplerende undersøkelse for å se etter abnormaliteter som cerebellær- eller corpus

callosum-atrofi, og forandringer i hvit substans som kan lede klinikerer til riktig genetisk diagnose. Et annet typisk MR-funn vil være at ryggmargen er blitt tynnere i cervikalt og thorakalt nivå. Ved de fleste tilfeller av ren HSP vil nerveledningsundersøkelser og EMG være normale, det samme gjelder for CSF-undersøkelse. Dette da det som regel ikke er affeksjon av det perifere nervesystemet og fordi disse neurodegenerative sykdommer ikke gir markører i spinalvæsken.

Det er viktig å utelukke flere viktige diagnoser når man utreder en pasient for HSP. Differensialdiagnosene kan ha en helt annen prognose, som f.eks ALS (amyotrofisk lateral sklerose) og PLS (primær lateral sklerose) eller det kan være tilstander der det finnes spesifikke behandlinger, som vitamin B12-mangel og dopa-responsiv dystoni. Differensialdiagnosene man primært bør tenke på er 1) strukturelle lidelser i hjernen og ryggmargen (tjoret ryggmarg, kompresjon av ryggmargen grunnet degenerativ spondylose eller neoplasme), 2) inflammatoriske lidelser i CNS (MS, vitaminmangelsykdommer (B-12-mangel), andre neurometabolske tilstander (adrenomyeloneuropati)3) infeksjon (tropisk spastisk paraplegi eller HTLV1-infeksjon, som kan være familiær, og pachymeningitt grunnet tertiær syfilis), 4) andre degenerative neurologiske tilstander (feks. Freidreichs ataksi, som kan preges av spastisitet mer enn arefleksi, SCA3 (SCA3), PLS, ALS og arteriovenøse malformasjoner nær ryggmargen) og 5) miljøtoksiner (som "lathyrism" og organofosfatindusert forsinket neuropati).

Hittil har man kartlagt over 41 SPG områder i genomet/kromosomområder (loci) (SPG) loci og det er identifisert 17 gener. 70% av HSP-tilfellene viser en autosomal dominant arvegang. På verdensbasis kan man i dag sette en molekylær genetisk diagnose hos ca. 50% av de autosomalt dominante formene ved å screene for de to vanligste HSP-relaterte genene; SPAST (tidligere SPG4) og SPG3A, med mutasjoner i henholdsvis spastin- og atlastingenene. SPAST-assosiert HSP er den vanligste rene HSP-varianten som viser slik autosomal dominant arvegang (40-45%). Ved Ullevål Universitetssykehus er man i gang med å kartlegge hvor mange av pasientene som utgjør det (sør-)norske materialet som har denne varianten. Når det gjelder de recessivt arvelige formene ser det ut som at SPG11 er den man oftest finner i Norge (2)

Analyse av de kjente HSP-proteinene tyder på at de ikke kan knyttes til et bestemt gen eller en bestemt proteinfamilie, men heller at det er ulike typer biokjemiske abnormaliteter som kan føre til aksondegenerasjon i de ulike formene HSP, bl. a abnormaliteter i primær aksonal transport, forstyrrelse i Golgifunksjon, mitokondrielle abnormaliteter, dysmyelinisering og forstyrrelser i utvikling av kortikospinaltraktus. Det er sannsynlig at disse ulike biokjemiske abnormalitetene konvergerer i en eller flere felles "pathways".

De molekylære mekanismene som fører til den aksonale degenerasjonen er sannsynligvis like komplekse som genetikken.

Hereditær ataksi

Arvelige ataksier omfatter en gruppe heterogene lidelser der hovedsymptomene er progredierende ustøhet og koordinasjonssvikt, som skyldes en affeksjon av cerebellum og dens afferente og efferente baner. I mange tilfeller ser man også påvirkning av nærliggende strukturer som basalganglier, hjernestamme og corticospinale baner. Arvegangen er autosomal dominant, autosomal recessiv eller X-bundet. Det er en betydelig overlapping av fenotyper og genotyper, noe som gjør klinisk klassifikasjon vanskelig. Hos en stor gruppe av tilstandene består mutasjonene av et økt antall basepartripletteri forskjellige gener.. Ved Friedreichs ataksi vil en slik ekspansjon føre til "tap av funksjon", mens ved de dominant arvelige variantene vil trinukleotidekspansjon føre til både "tap av" og "økt funksjon", sannsynligvis grunnet intranukleær (evt. cytoplasmatisk) akkumulasjon av polyglutamininkluser. Kanalopatier kan også føre til ataksi, særlig den episodiske varianten.

Det finnes svært mange ulike former og nedenfor resymeres kort opp de viktigste formene:

Tabell hentet fra tidsskriftet.no. (3)

Tabell 1 Dominante ataksier med etablert molekylær diagnostikk. Kun de hyppigst assosierte symptomer er angitt for hver type. SCA = spinocerebellar ataksi, EA = episodisk ataksi, DRPLA = dentatorubralpallidolusisk atrofi				
Ataksi	OMIM	Gen	Debutalder (år)	Kliniske karakteristika
SCA1	164400	<i>ATXN1</i> ¹	30 – 40	Øyemuskelparese, pyramidale og ekstrapyramidale funn
SCA2	183090	<i>ATXN2</i> ¹	20 – 40	Perifer nevropati
SCA3	109150	<i>ATXN3</i> ¹	1 – 60	Øyemuskelparese, pyramidale og ekstrapyramidale funn, amyotrofi
SCA6	183086	<i>CACNA1A</i> ¹	20 – 65	Ren type
SCA7	164500	<i>ATXN7</i> ¹	1 – 45	Øyemuskelparese, netthinnedegenerasjon
SCA17	607136	<i>TBP</i> ¹	19 – 45	Demens, ekstrapyramidale funn
DRPLA	125370	<i>DRPLA</i> ¹	10 – 60	Myoklonier, demens, koreoatetose, epilepsi
EA1	160120	<i>KCNA1</i> ²	2 – 15	Start 2 – 15 år, korte anfall (minutter), myokymier
EA2	108500	<i>CACNA1A</i> ²	2 – 20	Start 2 – 20 år, anfallsvarighet flere timer, nystagmus
¹ Tilstand med CAG-forøkede triplerter i genet (polyglutaminsyke)				
² Tilstand med konvensjonelle genmutasjoner				

Tabell 2 Recessive ataksier der molekylær diagnose er tilgjengelig. De hyppigst forekommende kliniske trekk assosiert med hver type er angitt					
Ataksi	OMIM	Gen	Debutalder (år)	Assosierte kliniske funn	Markører
Friedreich's ataksi (FRDA)	229300	<i>FRDA</i>	1 – 60	Sensorisk nevropati, pyramidale funn, kardiomyopati, diabetes, skoliose, svekket hørsel og syn	–
Ataksi med vitamin E-mangel (AVED)	277460	<i>TTPA</i>	< 20	Sensorisk nevropati, retinitis pigmentosa, kardiomyopati	Lavt E-vitaminnivå
Abetalipo-proteinemi (ABL)	200100	<i>MTP</i>	< 20	Sensorisk nevropati, retinitis pigmentosa, kardiomyopati, lipidmalabsorpsjon	Lavt nivå av fettløselige vitaminer og av lipoproteiner, akantocytose
Ataxia-teleangiectasia (AT)	208900	<i>ATM</i>	< 3	Diabetes, teleangiectasier, immunsvikt, lymfoid kreft, aksonal sensorisk-motorisk nevropati	Lave lipoproteinverdier, høye verdier av alfa-føtoprotein
Ataksi med okulomotorisk apraksi type 1 (AOA1)	208290	<i>APTX</i>	1 – 6	Okulomotorisk apraksi, sensorisk nevropati, koreoatetose	Lavt albuminnivå, høyt kolesterolnivå
Ataksi med okulomotorisk apraksi type 2 (AOA2)	606002	<i>SETX</i>	10 – 25	Sensorisk nevropati, nystagmus	Høyt alfa-føtoproteinnivå, høyt kolesterolnivå
Autosomalt recessiv ataksi av Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	270500	<i>SACS</i>	1 – 70	Hypermyelinisering i retina	–

Autosomalt dominante ataksier

Den autosomalt dominante gruppen er den største, og kan grovt deles inn i ataksier med jevn progrediering av symptomer (spinocerebellære ataksier, SCA 1-29) og gruppen med symptomer som er mer fluktuerende eller paroksysiske (episodiske ataksier, EA 1-6). Disse er nummerert etter når de først ble beskrevet.

Spinocerebellære ataksier (SCA)

Ved dominant ataksi er det ofte kjent familiehistorie, der far og barn har lignende symptomer som tyder på cerebellær påvirkning. Disse debuterer vanligvis i voksen alder og symptomene forverres med tiden. De vanligste plagene vil være gang- og ekstremitetsataksi, dysartri, forstyrrelser i øyemotiliteten, og det kan også være affeksjon av andre cerebrale strukturer og enkelte ganger også av perifere nerver. Ved MR-undersøkelse av hjernen vil man kunne oppdage atrofi av cerebellum. Det er i dag ca. halvparten av de 29 kjente formene som er assosiert med mutasjoner i definerte gener. For de andre er det bare funnet assosiasjon til ulike kromosomområder. Noen trekk ved pasientens symptomatologi vil ofte kunne lede mot en av undergruppene, for eksempel ser man ved type SCA6 en ren cerebellær ataksi med sen debut, mens man ved SCA7 vil finne blindhet pga. netthinnedegenerasjon i tillegg til de cerebellære symptomene og funnene.

Molekylære tester bekrefter diagnosen. I dag er det imidlertid mange av undergruppene hvor det ikke finnes slike molekylærgenetiske tester tilgjengelig, noe som kan gjøre diagnostikken problematisk. De genetiske testeene utføres på spesialiserte sentra i Europa og alle som har fått diagnosen dominant spinocerebellær ataksi anbefales å testes for de vanligste variantene (SCA1,2,3,6,7). I Norge er det imidlertid få som har fått en slik spesifikk diagnose. Disse lidelsene har høy penetrans, dette betyr at de fleste med disse mutasjonene vil i løpet av livet utvikle symptomer, men også variabel ekspressivitet som fører til stor variasjon i hva slags symptomer pasienten får og graden av plager.

Seks av de autosomalt dominante formene (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 og DRPLA) skyldes CAG-trinukleotidrepetisjon i kodende deler av genet. Slike mutasjoner fører til økt funksjon gjennom økt produksjon av et protein med lenger glutamin-sekvens, og kalles derfor ofte polyglutaminsykdommer. Selv om slike proteiner vanligvis uttrykkes både perifert og sentralt i nervesystemet, er det bare spesielle populasjoner av nerveceller som degenererer i hver av disse sykdomsvariantene. Det er studier fra transgene mus og humant postmortem-hjernevev som tyder på at disse proteinproduktene transporteres inn i kjernen i nerveceller og der danner inklusjoner som forstyrrer normal nukleær funksjon.⁽⁵⁾ Ved formene SCA8, SCA10 og SCA12, som ved Friedreich's ataksi, finnes det økede tripletter i den ikke-kodede delen av genet. I denne gruppen er det fortsatt lite kunnskap om sykdomsmekanismen. Ved lidelser som skyldes trinukleotidrepetisjoner observeres det i blant antesipasjon; barna blir sykere tidligere enn foreldrene. I tillegg vil sykdommen hos barnet ofte bli mer alvorlig hvis det er paternell transmisjon.

I den siste gruppen fører mutasjoner i genet til forstyrrelser i proteinekspressjonen. Dette gjelder variantene SCA5, SCA13, SCA14 og SCA27.

Betydningen av denne inndelingen basert på patogenetiske mekanismer vil nok bli tydeligere ettersom kunnskapsgrunnlaget øker, og på sikt vil dette kanskje bidra til utforskning av terapeutiske tiltak.

Episodiske ataksier

De episodiske ataksiene er sjeldnere enn de progressive formene. De fleste tilfellene er autosomt dominante og to slike former er relativt godt kjente i dag: Familiær episodisk ataksi med interiktal myokymi (EA-1) og familiær episodisk ataksi med interiktal nystagmus (EA2). (6)

EA1 kjennetegnes ved korte anfall med ataksi og dysartri som varer fra sekunder til minutter. Under og mellom disse anfallene opplever pasienten myokymi, som merkes som små muskelrykkninger periorbitalt/perioralt eller som små laterale fingerrykk i hvile. Anfallene kommer typisk etter trening eller hvis pasienten blir skremt. Debut av symptomer er i sen barndom eller tidlig i ungdomsårene. Ataksien kan respondere på acetazolamidbehandling. (7) Hos pasienter med EA1 har man funnet missense-mutasjoner på kromosom 12p13, knyttet til spenningsstyrte kaliumkanaler (KCNA1). Dette var for øvrig de første mutasjonene knyttet til kaliumkanaler som ble identifisert hos pattedyr.

EA2 karakteriseres av anfall med ataksi, dysartri, kvalme, vertigo, diplopi og oscillopsi. Disse anfallene kan gå over på et par minutter, men kan også vare et par dager. Mellom anfallene kan pasientene vedvarende plages av blikkretningsnystagmus og mild cerebellær ataksi. Av og til kan tilstanden utvikle seg til en progressiv variant, ikke ulik SCA-variantene. Disse anfallene kan provoseres av emosjonelt stress eller trening, men ikke overraskelse, slik som EA-1. Ca. halvparten av pasientgruppen lider av migrene, inkl. basilær migrene. Både alvorlighetsgraden og hyppigheten av anfallene kan reduseres med acetazolamidbehandling. EA-2 knyttes til kromosom 19p, samme region som familiær hemiplegisk migrene (FHM) og SCA6; disse lidelsene som altså knyttes til samme allel har overlappende klinikk. Ved EA-2 er det en punktmutasjon i kalsiumkanalgenet CACNA1a, og derfor er dette også en kanalopati.

Ved sikker familieanamnese (typiske episodiske symptomer hos flere innen en familie) og typiske symptomer hos en pasient, anbefales en test på type 1 eller 2, avhengig av klinisk mistanke. Det finnes i dag ingen genetiske bekreftede tilfeller her til lands, men det finnes familier med fenotypene (8)

Autosomt recessive ataksier

De recessive ataksiene er en heterogen gruppe sjeldne tilstander, som vanligvis debuterer før 20-årsalderen, og med ulike nevrologiske funn og symptomer, i tillegg til ataksi. Det er mange ulike måter å klassifisere ataksiene på og det er ingen enkel oppgave, med tanke på kompleksiteten. Her skal kun de vanligste formene omtales.

Friedreich's ataksi (FRDA)

Dette er kanskje den mest kjente formen for hereditær ataksi, og er i virkeligheten en sensorisk ataksi (og ikke cerebellær) med affeksjon av de lange spino-cerebellære banene og bakstrengene. Det er den vanligste formen for recessiv ataksi i den vestlige delen av verden (estimert insidens på 1/20000 og prevalens på 1/50000 (10), men er sjelden i Norge. FRDA kjennetegnes ved progressiv gange- og ekstremitetsataksi som debuterer rundt pubertetsalder, sammen med fravær av senereflekser, tap av vibrasjons-

/stillingssans distalt og dysartri. Disse symptomene anses å være essensielle for den kliniske diagnosen, men mange pasienter har også andre symptomer som muskelsvakhet, distal muskelatrofi, oppadvendte plantarreflekser, okulomotriske forstyrrelser med redusert vestibulookulær refleks og optikusatrofi. Ikke-nevrologiske symptomer som forekommer er bl.a. skjelettdeformiteter (skoliose, pes cavus), hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati og diabetes mellitus. De aller fleste pasientene blir avhengige av rullestol 10-15 år etter symptomdebut og gjennomsnittlig levealder angis til 40-50 år i litteraturen. Levealderen er imidlertid sannsynligvis betydelig forhøyet med nåværende bedring av støttetiltak rundt pasientene.

Neuropatologisk er det degenerasjon av afferente spinale baner, pyramidebanen og sensorisk aksonal neuropati (vist ved nerveledningsundersøkelser) som forårsaker symptombildet. Pasientene har en omfattende demyelinisering av bakstrengene (særlig fasciculus gracilis), men også sidestrengene, dorsale spinocerebellære baner, dorsale røtter og perifere nerver. Man antar at alle pasienter med FRDA har en atrofi av den cervikale ryggmargen, og dette kan visualiseres in vivo. Cerebellær påvirkning med tap av Purkinjeceller kommer senere i sykdomsforløpet, og anses som sekundært.

Genmutasjonen som fører til FRDA er nå blitt lokalisert til den centromere regionen på kromosom 9q13, i frataxin-genet. Ca 98% har en ustabil GAA-ekspansjon i begge alleler i det første intronet i dette genet, hos de resterende 2% er den kun ekspansjon i det ene allelet og punktmutasjon i det andre. Mellom 75% og 96% av de med allelekspansjonen er homozygote. Personer som rammes av en klinisk ataksi har mellom 66 og 1700 slike ekspansjoner, mens friske individer vanligvis har mellom 7 og 22 slike. Man finner en sammenheng mellom antall GAA-ekspansjoner og alder ved symptomdebut, jo flere GAA-tripletter, desto lavere debutalder. I tillegg til tidligere debut vil personer med mange ekspansjoner ha en mer alvorlig fenotype, som gjerne inkluderer diabetes og kardiomyopati. Overraskende nok har studier med familier til pasienter med recessivt arvelige ataksier som ikke oppfyller kriteriene for Friedrich's ataksi vist at disse også kan ha mutasjoner i FRDA-lokus, noe som betyr at man har funnet assosiasjon med FRDA-lokus hos pasienter som debuterer med symptomer etter 25-års alderen, og til og med i 40-årene, i tillegg til hos pasienter med normale senereflekser og av og til pyramidale funn, som dermed ikke har fått diagnosen Friedrich's ataksi. Disse funnene har utvidet FRDA-fenotypen, som nå også kan omfatte slike tilfeller med bevarte senereflekser, spastisitet eller senere debut. Hvilke faktorer som fører til en slik variasjon i fenotype er forløpig ukjent. Personer med disse fenotypene har gjerne en mer benign sykdom, men færre organsystemer involvert og langsommere progresjon.

Reduksjon av frataxin hos pasienter med FRDA er sannsynligvis det som leder til symptomene, men det er fortsatt ikke helt klart på hvilken måte dette skjer. Frataxin er kodet i nukleært DNA, men er et mitokondrielt protein, og kan dermed sannsynligvis påvirke DNA-replikasjon og reparasjon i mitokondriene. Man tenker seg derfor at når trinukleotidekspansjon fører til reduksjon av frataxin, så oppstår det en endring i funksjonen til og reparasjonen av mitokondrielt DNA. En mutasjon i frataxin kan også føre til økt opphopning av jern i mitokondriene, slik at det her blir økt dannelse av toksiske frie radikaler, ettersom det er vist at en frataxinhomolog er involvert i jernhomeostasen i mitokondriene (10)

En tredje mulighet er at mutasjon i frataxingenet fører til en omfattende endring i den cellulære fosfolipidmetabolismen, noe som støttes ved funn av reduserte fosfolipidverdier i cerebellær- og occipitalkorteks ved FRDA. (11)

Ataxia teleangiectasia (A-T)

A-T debuterer tidlig i barndommen og har en estimert insidens på 1 av 80 000 til 1 av 100 000 levendefødte. Tilstanden kjennetegnes ved en kombinasjon av nevrologiske symptomer, kutane og konjunktivale teleangiektasier, endringer i både det humerale og cellulære immunsystemet som predisponerer for gjentatte infeksjoner og økt risiko for malignitet (særlig hematologisk). De nevrologiske symptomene inkluderer progressiv ataksi, choreoatatoose, okulomotorisk apraksi, dystoni, dysartri, hypoaktive dype senereflekser, sensoriske tap og distal muskelatrofi. De vanligste immunologiske forandringene ved denne tilstanden er at 75% mangler serum-IgA og 85% mangler serum-IgE. Man kan også finne mangel på IgG2 og IgG4, anergi til forsinket hypersensitivitet, og en forsinket lymfocytproliferasjonsrespons som svar på mitogener. Nesten alle pasienter har økte serumnivåer av alfa-føtoprotein. Prognosen ved AT er dårlig og i gjennomsnitt lever pasientene til de er 20 år. Nevropatologisk er det viktigste funnet ved AT en atrofi av cerebellær korteks, som særlig synes å ramme vermis. På cellulært nivå er det de cerebellære purkinjecellene som i størst grad viser en slik atrofi. Pasienter som er heterozygote for AT har en risiko for kreft som er 3-4 ganger større enn den for normalbefolkningen. (12)

Hos pasienter med AT finner man kromosomal instabilitet i cellene. I tillegg har cellene redusert levetid, økt behov for vekstfaktorer, økt sensitivitet for ioniserende stråling og radiomimetiske kjemikalier, og de er resistente for inhibering av DNA-syntese etter ioniserende stråling.

Hos pasienter med AT er det muterte genet (ATM) funnet på kromosom 11q22-23. Hos AT-pasienter av ulik etnisitet har man identifisert ulike typer mutasjoner, inkludert delesjoner og insersjoner på forskjellige steder i genet, som endrer proteinets struktur eller funksjon. Proteinene tilhører en superfamilie av fosfatidylinositol-3-kinaser, og er viktig for reparasjon av DNA-skade. Hos pasienter med AT vil DNA-skade vanskeligere oppdages og repareres, og dette er trolig grunnlaget for det økte forekomsten av cancer. Hvordan mutasjon i ATM-genet også fører til ataksi, er foreløpig uklart.

Ataksi med vitamin E-mangel (AVED)

Dette er en sjelden type av ataksi med en fenotype som ligner Friedreich's ataksi. Tilstanden debuterer alltid før 20-årsalderen, vanligvis mellom 4 og 18-årsalderen. Symptomene inkluderer progressiv ataksi, dysatri, endrede sanseinntrykk, tap av senereflekser, oppadvendte plantarreflekser, oftalmoplegi, retinitis pigmentosa, generalisert muskelsvakhet, skjelettdeformiteter og kardiomyopati. I motsetning til pasienter med FRDA har disse pasientene vanligvis cerebellær atrofi. I tillegg vil man finne alvorlig reduksjon av vitamin E i serum. Dette skyldes en defekt i transport protein for vitamin E, uten noen generell fettmalabsorpsjon. Individuer med malabsorpsjon av vitamin E grunnet gastrointestinale lidelser eller malabsorpsjonssyndromer som fører til generell fettmalabsorpsjon ekskluderes fra denne diagnosen, selv om de kan ha lignende symptomer.

Alfa-tokoferol-transportproteinet inkorporerer alfa-tokoferol i lipoproteiner i leveren, og denne prosessen er forstyrret ved AVED. Siden vitamin E er en antioksidant kan mangel føre til nevronal degenerasjon som skyldes celledskade fra frie radikaler. Behandling med alfa-tokoferolacetat (vitamin E) kan stoppe eller reversere nevrodegenerasjonen. Fordi dette er en tilstand man kan behandle bør alle pasienter med sporadisk og recessiv ataksi screenes for lave vitamin E verdier, Uten behandling vil pasientene vanligvis bli rullestolbundne når de kommer i 20-årene.

Early onset cerebellar ataxia (EOCA)

Dette er en gruppe progressiver ataksier man antar har recessiv arvegang og som debuterer før 25 års alder. Den vanligste formen for EOCA, EOCA med bevarte senereflekser (med en insidens på 1 av 48 000 levende fødsler), skiller seg fra Friedreich's ataksi nettopp ved at pasientene har bevarte senereflekser, i tillegg til fravær av optikusatrofi, kardiomyopati, diabetes og alvorlige skjelettdeformiteter. Billeddiagnostikk tyder på at de fleste med EOCA har cerebellær patologi. Det finnes sjeldne former av EOCA som har kliniske manifestasjoner som hypogonadisme, myoclonus, optikusatrofi eller katarakt. Man har ikke funnet mutasjon i noe enkelt gen som kan forklare symptomene ved EOCA; det er mer sannsynlig at dette er fenotypisk like tilstander som skylder mutasjoner i ulike gener.

Målet med oppgaven

Målet med denne studien var å kartlegge pasientgruppens livskvalitet, og se om det var en signifikant forskjell på resultatene før og etter behandlingsoppholdet.

Generelt kan man for de arvelige spinocerebellære lidelsene si at behandlingen går ut på å lindre plager, forebygge komplikasjoner og tilpasse miljøet. Fysioterapi er meget viktig for disse pasientene.

En tysk studie fra 2009 viser klart at intensiv koordinasjonstrening bedrer fysisk prestasjonsevne hos pasienter med degenerative cerebellære lidelser, i tillegg til bedring av ataksisymptomer. Man konkluderte i denne studien med at langvarig fysisk trening er nødvendig for å stabilisere og vedlikeholde disse positive effektene, og derfor at trening bør bli en del av standardbehandlingen for denne pasientgruppen. (13)

Medikamenter brukes lite i behandlingen, da det er få studier som tyder på god effekt av dette (14).

Friedreich's ataksi er en av de få diagnosene innen denne gruppen som det allerede er gjort en livskvalitetsstudie på (15). Pasientene i denne gruppen scoret signifikant lavere enn kontrollgruppen når det gjaldt fysisk livskvalitet, noe som korrelerte signifikant med sykdomsvarighet og funksjonsnedsettelse. Når det gjaldt mental livskvalitet, var det ingen signifikant forskjell i forhold til kontrollgruppen.

Ellers er det gjort få studier som vurderer livskvaliteten til disse pasientene, og det er behov for helsepersonell med nok kunnskap og forståelse.

Materiale og metode

Pasientene som deltok i undersøkelsen er medlemmer av pasientorganisasjonen NASPA. Behandlingsreisen til Rhema-Sol var frivillig, og pasientene meldte seg på av eget initiativ, etter første-mann-til-mølla-prinsippet.

Pasientenes alder varierte fra 28-70 år, gjennomsnittalder var 53,5. Utvalget bestod av 16 kvinner og 17 menn. Til sammen var det 23 pasienter med HSP, 6 med HA, 2 med blandingsformer og 2 med usikker diagnose. De fleste har levd med sykdommen sin under 10 år.

Pasientenes egenopplevde helserelaterte livskvalitet ble vurdert ved hjelp av Short Form 36 Health Survey (SF-36v2). Dette er et spørreskjema bestående av 36 spørsmål som brukes for å regne ut den fysiske helsen (physical component summery, PCS) og den mentale helse (mental component summery, MCS). Den fysiske og mentale komponent regnes begge ut med utgangspunkt i åtte undergrupper. Gruppene som har mest å si for den fysiske scoren er fysisk funksjon, fysiske begrensninger, smerte og generell helse, mens gruppene som har mest å si for mental score er vitalitet, sosial funksjon, emosjonelle problemer og mental helse.

SF-36 er et av de mest brukte spørreskjemaer for helserelatert livskvalitet i verden, og ble designet både for bruk i klinikken og i forskningsøyemed.

Det ser ut til å være et godt redskap for å måle livskvaliteten i en befolkning, da det er enkelt å bruke, akseptabelt for pasientene, og synes å møte kravene om reliabilitet og validitet (16). Skjemaet måler ulike dimensjoner når det gjelder helse og livskvalitet, og kan si noe om sykdommens omfang og nytte av behandling. Scoren er også en prediktor for mortalitet, pasienter med lav score har økt risiko for mortalitet (17).

SF-36 ble valgt fordi det finnes data fra normalbefolkningen i Norge. Data fra normalbefolkningen settes til score 50, og pasientenes score regnes ut med basis i dette.

Leverkårsundersøkelsene og leverkårsstatistikk utføres av SSB. "Levekår 2002" er siste undersøkelse der spørsmålene fra SF-36 inngår. Disse dataene var ikke ferdig behandlet. Det ble derfor benyttet verdier fra 1998. (18)

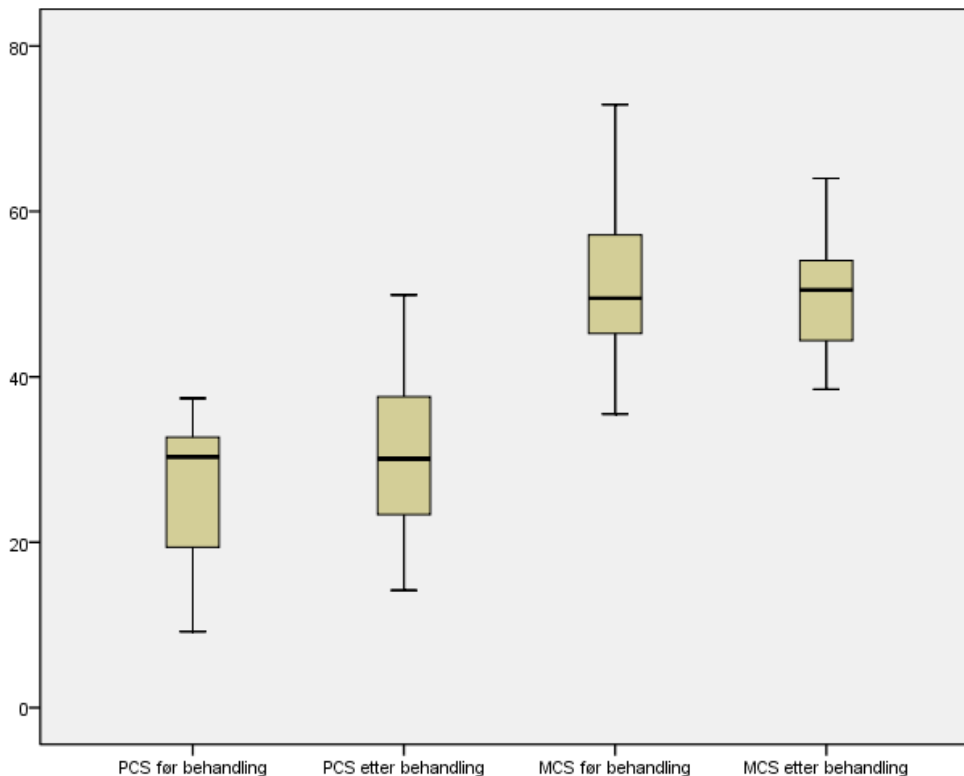
Vi brukte SPSS for å finne ut om forskjeller i før- og etterverdier var signifikante. Vi ønsket å se på om det å dele pasientene inn i mindre grupper etter faktorer som for eksempel kjønn, sivilstatus og om de hadde barn ville endre resultatet.

Rundt halvparten av dataene våre var tilnærmet normalfordelte ved at kurtosis/skjevheten var mindre enn ± 1 . Resten av dataene ble omgjort til normalfordeling vha kvadratrotstransformasjon. Det ble brukt ulike t-tester, deriblant students t-test.

Resultater

Av de 33 pasientene som var med i undersøkelsen var det 6 som ikke ble retestet, (noen var for dårlige til å retestes, en døde ila studien), og 7 som ikke svarte tilstrekkelig innen alle undergruppene til å kunne få en samlet sluttsscore i både den fysiske og mentale delen. De 20 gjenværende pasientene skårer lavt på fysisk livskvalitet, PCS, både før (gjennomsnitt 26,6; 95% konfidensintervall (KI) 22,7-30,6) og etter (30,2; KI 25,9-34,5) behandlingsoppholdet. Pasientene skårer like høyt som normalbefolkningen på mental livskvalitet, MCS, både før (51,3; KI 46,9-55,7) og etter (50,4; KI 47,3-53,6) behandlingsoppholdet. Se fig 1. Se tabell 1.

Figur 1



PCS = physical component summary

MCS = mental component summary

Tekst til fig 1: Samlet fysisk og mental helse score for de 20 pasientene som svarte tilstrekkelig til å få en sluttsscore på både før- og etterverdier.

Resultatet viser lav score både før og etter behandling for PCS, og en MCS score på høyde med normalbefolkningen. Delestrek indikerer median.

Tabell 1

Samlet score for fysisk og mental livskvalitet				
		Før	Etter	p-verdi
PCS	Gjennomsnitt	26,6	30,2	0,01
	KI	22,7-30,6	25,9-34,5	
MCS	Gjennomsnitt	51,3	50,4	>0,05
	KI	46,9-55,7	47,3-53,6	

I tabell 2 har vi satt opp gjennomsnittsverdier for hver enkelt undergruppe, samt de tilhørende konfidensintervallene og p-verdier. Her er også de pasientene med mangelfull sluttsscore (PCS, MCS) regnet med i de undergrupper der de hadde *både* en før- og etterscore. Vi ser at fysisk funksjon og fysiske begrensninger viser en økning av etterverdien som er statistisk signifikant.

Tabell 2

	Antall	gjennomsnitt	95% KI	p-verdi
Fysisk funksjon før	23	17,5	13-23	0,010
Fysisk funksjon etter	23	23,3	18-29	
Fysiske begrensninger før	23	37,2	34-41	0,027
Fysiske begrensninger etter	23	40,3	36-44	
Smerte før	24	39,1	36-43	>0,05
Smerte etter	24	42,1	37-47	
Generell helse før	24	36,7	32-41	>0,05
Generell helse etter	24	35,4	31-40	
Vitalitet før	24	40,9	38-44	>0,05
Vitalitet etter	24	42,1	40-45	
Sosial funksjon før	24	38,2	34-43	>0,05
Sosial funksjon etter	24	40,3	36-45	
Emosjonelle problemer før	21	47,2	43-51	>0,05
Emosjonelle problemer etter	21	44,4	39-49	
Mental helse før	24	44,1	39-49	>0,05
Mental helse etter	24	46,7	43-50	

Før = før behandlingsopphold

Etter= etter behandlingsopphold

Ett av spørsmålene på spørreskjemaet faller ikke inn under noen av de overnevnte gruppene, og behandles for seg selv. Det går på hvordan pasienten opplever sin egen helse nå i forhold til for ett år siden. Se tabell 3. Det var ingen statistisk signifikant forskjell her.

Tabell 3

Selvopplevd helse, sammenliknet med for ett år siden		
	Før behandling	Etter behandling
Mye bedre	0	0
Litt bedre	1	2
Omtrent likt	8	10
Litt dårligere	14	11
Mye dårligere	1	1

Normalbefolkningens score for PCS og MCS settes som nevnt til 50. Vi ønsket å finne ut om pasientenes score varierte statistisk signifikant fra denne verdien. Legg merke til at vi her bruker alle pasientene som har svart tilstrekkelig til å få en slutt-score i hver gruppe, og ikke ekskludert de som mangler enten før- eller etterscore. Resultatet vårt ble, ikke overraskende, at PCS hos våre pasienter er statistisk signifikant dårligere enn hos normalbefolkningen.

Tabell 4

Signifikanstesting ift normalbefolkningen				
	verdi normalbefolkning	verdi pasientgruppe	antall pas	p-verdi
PCS før behandling	50	26,2	28	0,00
PCS etter behandling	50	29,8	23	0,00
MCS før behandling	50	52,3	28	>0,05
MCS etter behandling	50	50,1	23	>0,05

Vi ønsket også å finne ut hvilke undergrupper som bidro til denne forskjellen. Derfor sammenliknet vi hver av de 8 undergruppene, både før- og etterverdier, med normalbefolkningens verdi på 50. Her finner vi at de aller fleste gruppene faktisk er signifikant forskjellig fra normalbefolkningens score. Legg merke til at vi også her inkluderer alle pasienter som har en score i hver enkelt undergruppe, selv om de mangler score i andre undergrupper.

Tabell 5

Signifikanstesting ift normalbefolkningen, undergrupper				
	score normalbefolkning	score pasientgruppe	antall pasienter	p-verdi
Fysisk funksjon før	50	16,2	31	0,00
Fysisk funksjon etter	50	22,2	25	0,00
Fysiske begrensninger før	50	36,2	31	0,00
Fysiske begrensninger etter	50	39,6	25	0,00
Smerte før	50	42,2	32	0,00
Smerte etter	50	41,6	25	0,00
Generell helse før	50	37,5	33	0,00
Generell helse etter	50	35,4	24	0,00
Vitalitet før	50	41,2	33	0,00
Vitalitet etter	50	42,1	24	0,00
Sosial funksjon før	50	36,9	32	0,00
Sosial funksjon etter	50	40,3	24	0,00
Emosjonelle problemer før	50	48,0	29	>0,05
Emosjonelle problemer etter	50	44,2	25	0,02
Mental helse før	50	46,3	33	>0,05
Mental helse etter	50	46,7	24	>0,05

Vi ønsket å finne ut om resultatet forandret seg etter andre variabler. Først så vi på kjønnsforskjeller. Vi fant ingen signifikant forskjell på resultatene her.

Tabell 6

Ulikheter mellom kjønn?			
	Score menn	Score kvinner	p-verdi
PCS før	26,1	26,2	>0,05
PCS etter	29,7	29,8	>0,05
MCS før	53,4	51,3	>0,05
MCS etter	50,6	49,7	>0,05

Deretter så vi på om sivilstatus har noe å si for resultatet. Enkelte av gruppene hadde ingen pasienter, andre besto av kun en, og det er ikke regnet ut noen p-verdi for resultatene.

Gruppene gift/samboer og enslig var størst, hhv 16 og 9 pasienter, ellers består de fleste gruppene av få pasienter. Vi kan ikke dra noen slutninger, men ser at det kan virke som at enslige faktisk har bedre mental helse enn de i ett parforhold. Vi ser også at de i parforhold i snitt har en større økning av fysisk helse etter behandlingsoppholdet.

Tabell 7

Sivilstatus						
	gift/samboer	skilt	enke(mann)	enslig	ikke besvart	for hele gruppen
PCS før	27,5	-	15,6	26,3	26,3	26,3
PCS etter	32,2	30,5	22,3	26,4	27,6	29,8
MCS før	50,1	-	54,9	56,5	45,3	52,3
MCS etter	49,5	52,6	48,6	52,5	44,4	50,1

Videre så vi på om det å ha barn hadde noe å si for resultatet. Igjen er det vanskelig å trekke noen slutninger ut ifra resultatet, men overraskende nok ser vi at det kan virke som at de uten barn har bedre mental helse enn de med barn.

Tabell 8

Barn			
	Ja	nei	p-verdi
PCS før	25,8	26,6	>0,05
PCS etter	29,9	29,5	>0,05
MCS før	49,5	56,1	0,05
MCS etter	48,8	52,3	>0,05

Det å ha god oppfølging fra fastlege, eventuelt også fra nevrolog, og å gå jevnlig til fysioterapi kan tenkes å ha betydning for fysisk og mental helse. Vi så på hver av disse faktorene hver for seg.

Gruppen som er fornøyd med fastlegens oppfølging er betydelig større enn de som svarer at de er misfornøyd (før behandling 19/6, etter behandling 14/5). Vi finner ingen signifikante forskjeller mellom gruppene ($p > 0,05$). Men ser man på resultatene innad for hver gruppe kan se en tendens til at de som ikke er fornøyd med fastlegens oppfølging har en større bedring av fysisk aktivitet ilt behandlingsoppholdet enn de som allerede synes de får god oppfølging.

Fornøyd med fastlegens oppfølging?				
	Ja	nei	Ikke besvart	alle grupper
PCS før	27,2	22,5	27,2	26,2
PCS etter	30,3	28,1	29,8	29,5
MCS før	51,8	54,9	50,6	52,3
MCS etter	51,5	48,9	47,0	50,1

Gruppen som følges regelmessig av nevrolog er betydelig større enn de som svarer nei (før behandling 21/6, etter behandling 18/4). Det er ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Vi kan se en tendens til at de som følges regelmessig har noe høyere score på fysisk helse enn de som ikke følges av nevrolog.

Regelmessig oppfølging fra nevrolog				
	Ja	Nei	ikke besvart	alle grupper
PCS før	26,6	23,5	32,1	26,2
PCS etter	30,8	23,7	35,8	29,8
MCS før	52,0	52,8	55,5	52,3
MCS etter	50,2	49,1	52,5	50,1

Vi ser ingen signifikante forskjeller mellom gruppene når vi sammenlikner de som går og ikke går regelmessig til fysioterapi. På den andre siden, når vi ser på resultatene innad for hver gruppe, ser vi at økningen i fysisk funksjon fra før til etter stiger betydelig mer i gruppen som ikke er vant til å gå jevnlig til fysioterapi.

Gruppen med jevnlig fysioterapi er betydelig større enn gruppen som ikke får dette (24/4).

Regelmessig til fysioterapaut			
	Ja	nei	p-verdi
PCS før	26,2	26,2	$>0,05$
PCS etter	28,2	37,0	$>0,05$
MCS før	52,9	49,1	$>0,05$
MCS etter	50,0	50,9	$>0,05$

Alder ved sykdomsdebut og antall år levd med sykdom er også interessant å se på.

7 pasienter i studien hadde sin sykdomsdebut i 40-50 års alderen, dette utgjør den største gruppen. Vi kan ikke slutte noe av statistisk signifikans ut ifra tallene her, men vi ser en tendens til at fysisk funksjon er bedre jo senere symptomene debuterer.

Pasientens alder ved symptomdebut							
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	>50	alle grupper
PCS før	19,6	27,5	29,3	24,1	26,6	35,3	25,2
PCS etter	26,8	-	33,9	35,8	26,3	36,1	29,8
MCS før	55,8	57,0	51,2	56,5	47,0	48,3	52,3
MCS etter	50,0	-	51,6	52,5	47,9	54,0	50,1

Når vi ser på antall levde år med sykdom finner vi ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Flere grupper inneholder kun en pasient. Den største gruppen er 0-10 år, som inneholder 14 pasienter før behandling og 13 etter. Vi kan se tendenser til at PCS vil synke med antall år levd med sykdom. På den andre siden ser vi en tendens til at mental helse med sykdomsvarighet >30 år er bedre enn ved sykdomsvarighet <30 år. Gruppene >30 års varighet består av 4 pasienter før og 3 etter behandling.

Antall år levd etter diagnosen ble stilt						
	0-10	10-20	20-30	30-40	>40	alle grupper
PCS før	27,9	27,1	20,0	19,0	22,3	26,2
PCS etter	28,1	33,1	19,2	27,5	36,6	29,8
MCS før	50,2	51,3	52,9	65,2	60,4	52,3
MCS etter	49,7	49,8	38,5	53,0	58,3	50,1

Det var 6 pasienter som ikke ble retestet, noen var for syke, en døde før retesten. Vi så på hvem disse personene var, - fantes det likhetstrekk, og var det de dårligste pasientene som ikke ble retestet?

Vi fant at både fysisk og mental funksjon på de som falt fra var på nivå med de andre pasientenes. Alderen varierte fra 28-67 år, både menn og kvinner, både enslige og gifte, og de fleste svarte at de fikk regelmessig oppfølging av fastlege, nevrolog og fysioterapeut.

Diskusjon

Vi har sett på en pasientgruppe med arvelige spinocerebellære lidelser, som dro på behandlingsreise til Rheuma-Sol i Spania. Vi har særlig fokusert på deres livskvalitet før og etter reisen, og i forhold til normalbefolkningen. Dette er ikke gjort tidligere for pasienter med disse diagnosene.

Begrepet "livskvalitet" er ikke entydig. Ethvert menneske vil ha sin egen definisjon, men det er enighet om at det er viktig for helsen å oppleve subjektiv "god livskvalitet". Vi mener derfor dette også er en størrelse som bør måles for å se på effekten av en behandling, her: behandlingsreisen.

Den første og største mulige feilkilden ved en slik livskvalitetsstudie blir da det som kalles skalabias. Mennesker har ikke en felles innebygd skala som måler lykke, frustasjon, smerte osv ferdig rangert i bevisstheten, og derfor vil dette alltid føre til at resultatene ikke representerer virkeligheten 100% når man slår sammen tallverdier fra ulike individer for slike fenomener. Når vi likevel velger å undersøke fenomenet livskvalitet med et skjema som SF-36 skyldes dette vårt eget (og forskningens) behov for numeriske størrelser.

Pasientene oppgir lav fysisk livskvalitet, særlig gjelder det fysisk funksjon. Scoren for fysisk livskvalitet ser ut til å vise en statistisk signifikant økning etter behandling, da særlig hos pasienter som ikke fra før følges regelmessig av fysioterapeut. Dette kan tyde på at det er gunstig for pasientens fysiske livskvalitet med en slik behandlingsreise til varmere strøk. Økningen er imidlertid beskjedent, og med slik en liten pasientgruppe er det ikke sikkert at den statistiske signifikante økningen faktisk er klinisk signifikant.

Man kan også spekulere i om økningen kan reflektere pasientenes eget ønske om bedring for å kunne beholde tilbudet om behandlingsoppholdet. Dette anser vi som lite sannsynlig, da man i et slikt tilfelle sannsynligvis også ville sett en økning i de øvrige parametre, noe vi altså ikke har funnet i denne studien.

Den mentale livskvaliteten ligger på nivå med resten av Norges befolkning, både før og etter behandling, og endres ikke signifikant. Det var interessant å se at den pasienten i studien som scoret lavest på fysisk livskvalitet hadde den høyeste score på mental livskvalitet (hhv 9,2 og 72,9). Det kan virke overraskende at pasientene oppgir høy mental livskvalitet når den fysiske livskvaliteten er så lav, men dette samsvarer med andre studier (15). En forklaring kan være relativt lite fysisk smerte ved disse lidelsene; mye smerte reduserer livskvaliteten betydelig (19)

En norsk studie fra 2006 viste at pasienter med ALS også har mental livskvalitet på nivå med normalbefolkningen. (20). Ved denne diagnosen er det heller ikke smerter, og begge pasientgrupper er lite plaget med depresjon, til tross for sine fysiske begrensninger. Gjennomsnittlig oppgir pasientene våre en MCS på rundt 50. Hos ryggmargsskadde pasienter er det konkludert med at en score over 30 tyder på en lav risiko for depresjon (21). Blant HSP-pasienter har man dog sett at mild depresjon er relativt vanlig, og i en studie utført i Tartu svarer 54% "JA" på spørsmålet "Er du deprimert?" (22). Vårt funn er

at depresjon er så godt som fraværende i vår pasientgruppe, da dette trolig ville vært fanget opp i MCS, under "Vitalitet" og "Mental helse". Det er dog alminnelig kjent at depressive symptomer underrapporteres. Det kan tenkes at pasientene ønsker å fremstå som "friske" eller "sterke" tross sine fysiske funksjonsbegrensninger. I vår studie skal man heller ikke se bort fra at gleden pasienten føler i forbindelse med å reise til Syden, både før og etter, speiles i målet for mental livskvalitet, og at pasientens score ikke hadde vært like høy dersom de ikke straks skulle til /nettopp hadde vært i Syden på en slik felles behandlingsreise.

Pasientorganisasjonen NASPA hadde på tidspunktet for studien ca. 165 medlemmer. Som tidligere nevnt er gruppen vi har undersøkt medlemmer av denne organisasjon og har gjennom denne fått tilbud om behandlingsreisen. Gjennom NASPA har pasientene tilgang til et forum der de kan ytre sine interesser og treffe andre med samme lidelser, noe de sjelden får anledning til ellers. Det kan tenkes at pasienter som treffer andre med samme type vansker som dem selv, opplever felleskap og forståelse på en annen måte enn de pasientene som ikke får denne muligheten, eller ikke ønsker å benytte seg av den. Det er ikke utenkelig at nettopp dette kan påvirke den mentale livskvaliteten. Hvis det har seg slik at vår pasientgruppe er en selektert gruppe med gode mentale ressurser, og vi altså har en klassifiseringsbias, kan det tenkes at resultatene hadde vært annerledes om vi hadde undersøkt den totale norske pasientgruppen med disse lidelsene. Et annet nevneverdig poeng er at pasientene etter eget initiativ meldte seg på reisen og de som var raskest til dette fikk plass. Denne faktoren utgjør på samme måte en bias; at de som har gode mentale ressurser er nettopp de som er raskest når det gjelder å holde seg oppdatert på slike behandlingstilbud og melde seg på. Det er meget sannsynlig at ettersom pasientene ikke er tilfeldig utvalgt til studien skiller seg såpass fra den generelle pasientpopulasjonen at man ikke får belyst den egentlige problemstillingen, og at verdiene man får skiller seg fra virkeligheten.

Et siste viktig moment er frafallsbias. I denne studien er dette en klar faktor som preger validiteten av resultatene. Pasientene som ikke ble retestet var for dårlige til en slik test, og en døde før retest. At disse ville trukket gjennomsnittsscoren ned, og ikke opp, er derfor sannsynlig, men da det ikke var mange som falt fra (6 personer), er det usikkert hvor mye de egentlig ville preget sluttresultatene. Når det gjelder de 7 som ikke svarte tilstrekkelig på undersøkelsen til å bli scoret er det vanskeligere å forutse hva slags svar de ville gitt.

Om resultatene fra denne studien kan overføres til den generelle pasientpopulasjonen er dermed vanskelig å si og er egentlig lite trolig, på grunn av de overnevnte bias. Ideelt sett burde man også undersøkt de som ikke var med til Spania, og se om de på samme måte oppga god mental livskvalitet. Det kunne vært interessant å bruke slike kontrollgrupper for å se om pasientene som dro på behandlingsreise virkelig ikke skiller seg fra de som ikke dro, og om medlemmer av NASPA virkelig ikke skiller seg fra de som ikke ønsker å være medlemmer/evt. ikke kjenner til organisasjonen, med tanke på livskvalitet, både mental og fysisk.

Vi har ikke funnet at andre faktorer som alder, kjønn, sivilstatus, grad av oppfølging osv. har utslag på resultatene. Hver undergruppe blir likevel så liten at man vanskelig kan få signifikante forskjeller.

Det er med andre ord vanskelig å komme med en konklusjon, da materialet er relativt lite (selv om dette tross alt er sjeldne diagnoser), og selv om resultatene peker i en retning som kanskje representerer virkeligheten, da det stemmer overens med funn fra tidligere studie gjort på pasienter med Friedreichs ataksi. Vi kan konkludere med at det er behov for flere studier som ser på livskvalitet til disse pasientgruppene, der det vil være hensiktsmessig å inkludere et større antall pasienter, og kanskje benytte seg av andre måleverktøy, da det er mulig at vi ikke har funnet noen forskjell i mental livskvalitet i forhold til normalbefolkningen hovedsaklig fordi SF-36 ikke har klart å fange opp denne.

Hovedbudskap

- Pasienter med arvelige spinocerebellære lidelser oppgir mental livskvalitet på nivå med Norges normalbefolkning, tross for svært redusert fysisk livskvalitet.
- Resultatet peker mot en bedring av fysisk livskvalitet etter et behandlingsopphold i på Rheuma Sol.

Reference List

- (1) rare diseases. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN 2010
- (2) Erichsen AK, Stevanin G, Denora P, Brice A, Tallaksen CM. SPG11--the most common type of recessive spastic paraplegia in Norway? *Acta Neurol Scand Suppl* 2008;188:46-50.
- (3) Dominante ataksier med etablert molekylær diagnostikk. http://www.tidsskriftet.no/self.php?seks_id=1731046&a=tabell 2010
- (4) Recessive ataksier der molekylær diagnose er tilgjengelig. http://www.tidsskriftet.no/self.php?seks_id=1731159&a=tabell 2010
- (5) Bates GP MLMADS. Transgenic models of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 1997;(1997;6:1633-1637).
- (6) Evidente VG, Gwinn-Hardy KA, Caviness JN, Gilman S. Hereditary ataxias. *Mayo Clin Proc* 2000 May;75(5):475-90.
- (7) Lubbers WJ, Brunt ER, Scheffer H, Litt M, Stulp R, Browne DL, et al. Hereditary myokymia and paroxysmal ataxia linked to chromosome 12 is responsive to acetazolamide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 Oct;59(4):400-5.
- (8) Chantal Tallaksen. Arvelige ataksier. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008 Sep 17;(2008; 128:1977-80).
- (9) Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996 Oct 17;335(16):1169-75.
- (10) Babcock M, de SD, Oaks R, Davis-Kaplan S, Jiralerspong S, Montermini L, et al. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. *Science* 1997 Jun 13;276(5319):1709-12.
- (11) Eder K, Kish SJ, Kirchgessner M, Ross BM. Brain phospholipids and fatty acids in Friedreich's ataxia and spinocerebellar atrophy type-1. *Mov Disord* 1998 Sep;13(5):813-9.
- (12) Swift M, Heim RA, Lench NJ. Genetic aspects of ataxia telangiectasia. *Adv Neurol* 1993;61:115-25.
- (13) Ilg W, Synofzik M, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schols L. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology* 2009 Dec 1;73(22):1823-30.

- (14) **Trujillo-Martin MM, Serrano-Aguilar P, Monton-Alvarez F, Carrillo-Fumero R. Effectiveness and safety of treatments for degenerative ataxias: a systematic review. *Mov Disord* 2009 Jun 15;24(8):1111-24.**
- (15) **Epstein E, Farmer JM, Tsou A, Perlman S, Subramony SH, Gomez CM, et al. Health related quality of life measures in Friedreich Ataxia. *J Neurol Sci* 2008 Sep 15;272(1-2):123-8.**
- (16) **Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992 Jul 18;305(6846):160-4.**
- (17) **Otero-Rodriguez A, Leon-Munoz LM, Balboa-Castillo T, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P. Change in health-related quality of life as a predictor of mortality in the older adults. *Qual Life Res* 2010 Feb;19(1):15-23.**
- (18) **Short form 36. [http://www sf-36 org/](http://www.sf-36.org/) 2010**
- (19) **Becker N, Bondegaard TA, Olsen AK, Sjogren P, Bech P, Eriksen J. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain* 1997 Dec;73(3):393-400.**
- (20) **Leirvik A, Liverod M, Holmoy T. [Quality of life of patients with amyotrophic lateral sclerosis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006 Oct 5;126(19):2520-2.**
- (21) **Walsh TL, Homa K, Hanscom B, Lurie J, Sepulveda MG, Abdu W. Screening for depressive symptoms in patients with chronic spinal pain using the SF-36 Health Survey. *Spine J* 2006 May;6(3):316-20.**
- (22) **Vahter L, Braschinsky M, Haldre S, Gross-Paju K. The prevalence of depression in hereditary spastic paraplegia. *Clin Rehabil* 2009 Sep;23(9):857-61.**